

AN 1987-255257 [36] WPIDS

DNC C1987-118058

TI New besylate salt of [REDACTED] dipine - used for treating ischaemic heart disease, esp. angina, [REDACTED] hypertension in humans.

DC B03 B05

IN DAVISON, E: WELLS, J I

PA (PFIZ) PFIZER LTD

CYC 31

PI LU 86812 A 19870812 (198736)\* 6

GB 2188630 A 19871007 (198740) B

DE 3710457 A 19871008 (198741)

EP 244944 A 19871111 (198745) EN 9

R: AT BE CH DE ES FR GB GR IT LU NL SE

AU 8771030 A 19871008 (198747)

SE 8701348 A 19871005 (198747)

FR 2596758 A 19871009 (198748)

JP 62240660 A 19871021 (198748)

NL 8700791 A 19871102 (198748)

NO 8701408 A 19871026 (198748)

FI 8701470 A 19871005 (198802)

HU 43821 T 19871228 (198804)

DK 8701701 A 19871005 (198805)

BE 1000130 A 19880412 (198816)

PT 84611 A 19880421 (198822)

CN 87102493 A 19871014 (198844)

ZA 8702439 A 19881130 (198901)

CS 8702363 A 19890112 (198912)

ES 2002599 A 19880816 (198927)

DD 265142 A 19890222 (198930)

US 4879303 A 19891107 (199003) 4

EP 244944 B 19900124 (199004) EN

R: AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

SU 1498388 A 19890730 (199006)

DE 3761485 G 19900301 (199010)

GB 2188630 B 19900404 (199014)

ES 2012803 B 19900416 (199021)

SE 463457 B 19901126 (199050)

JP 03007668 B 19910204 (199109)

IL 82101 A 19910131 (199111)

IT 1203853 B 19890223 (199125)

CS 9103539 A2 19920415 (199243)

NO 172181 B 19930308 (199315)

CA 1321393 C 19930817 (199339)

CN 1023800 C 19940216 (199520)

KR 9506710 B1 19950621 (199713)

KR 9507228 B1 19950707 (199715) #

DK 171708 B 19970401 (199720)

SK 278435 B6 19970507 (199731)

CZ 289095 B6 20011017 (200172)

C07D211-90

C07D211-90

C07D211-90

C07D211-90

C07D211-90

A61K031-44

C07D211-90

C07D211-90

C07D211-90

ADT LU 86812 A LU 1987-86812 19870318; GB 2188630 A GB 1987-7653 19870331; EP

244944 A EP 1987-302767 19870331; FR 2596758 A FR 1987-4705 19870403; JP

62240660 A JP 1987-82787 19870403; NL 8700791 A NL 1987-791 19870403; BE

1000130 A BE 1987-349 19870403; ZA 8702439 A ZA 1987-2439 19870403; ES

2002599 A ES 1987-965 19870403; US 4879303 A US 1988-256938 19881013; SU

1498388 A SU 1987-4202353 19870403; CS 9103539 A2 CS 1991-3539 19911122;

NO 172181 B NO 1987-1408 19870403; CA 1321393 C CA 1987-533732 19870402;

CN 1023800 C CN 1987-102493 19870330; KR 9506710 B1 KR 1987-3209 19870404;

KR 9507228 B1 KR 1987-8580 19870805; DK 171708 B DK 1987-1701 19870403; SK

278435 B6 CS 1991-3539 19911122; CZ 289095 B6 CS 1991-3539 19911122

FDT NO 172181 B Previous Publ. NO 8701408; DK 171708 B Previous Publ. DK

8701701; SK 278435 B6 Previous Publ. CS 9103539; CZ 289095 B6 Previous

Publ. CS 9103539

PRAI GB 1986-8335 19860404; KR 1987-8580 19870805

REP A3... 8801; EP 89167; No-SR Pub

IC ICM A61K031-44; C07D211-90

ICS A61K009-00; A61K031-4422; A61P009-00; A61P009-12; C07C143-26;

C07D213-79

BEST AVAILABLE COPY

AB LU 86812 A UPAB: 19930922

The besylate salt of amlodipine is new. The besylate salt of amlodipine is prepd. by reacting amlodipine base with a soln. of benzenesulphonic acid or its ammonium salt in inert solvent.

USE/ADVANTAGE - The cpd. is used for treating ischaemic hearth disease, esp. angina, or hypertension in humans. Amlodipine (3-ethyl-5-methyl -2-(2-aminoethoxymethyl) -4-(2-chlorophenyl)-1,4 dihydro-6-methylpyridine 3,5-dicarboxylate) is a potent and long acting calcium channel blocker. The besylate (benzene sulphonate) salt has good solubility, good stability, non-hygroscopicity and good processability which makes it outstandingly suitable for the prepn. of pharmaceutical formulations of amlodipine. (First major country equivalent to LU-86812-A)

FS CPI

FA AB: DCN

MC CPI: B05-C01: B10-A09B: B12-F02: B12-F05B: E07-D04C

BEST AVAILABLE COPY

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭62-240660

⑮ Int. Cl.

C 07 D 211/90  
A 61 K 31/185  
31/455

識別記号

A B U

庁内整理番号

6761-4C  
7330-4C  
7252-4C

④ 公開 昭和62年(1987)10月21日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全6頁)

⑬ 発明の名称 アムロジピンのベンゼンスルホン酸塩

⑰ 特 願 昭62-82787

⑱ 出 願 昭62(1987)4月3日

優先権主張 ⑲1986年4月4日⑳イギリス(GB)㉑8608335

⑭ 発 明 者 エドワード・デーヴィンソン イギリス国ケント州マーゲイト、クリフトンヴィル、リースター・アベニュー 45

⑭ 発 明 者 ジェームズ・イングラム・ウエールズ イギリス国ケント州カンタベリー、ウインガム、ハイ・ストリート、'リッジウェイズ'(番地なし)

⑰ 出 願 人 ファイザー・リミテッド イギリス国ケント州サンドウィッチ、ラムズゲイト・ロード(番地なし)

⑱ 代 理 人 弁理士 湯 浅 恭 三 外5名

## 明 細 書

## 1. [ 発 明 の 名 称 ]

アムロジピンのベンゼンスルホン酸塩

## 2. [ 特 許 請 求 の 範 囲 ]

(1) アムロジピン〔2-(2-アミノエトキシメチル)-4-(2-クロルフエニル)-1,4-ジヒドロ-6-メチルピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-エチル 5-メチル〕のベンゼンスルホン酸塩。

(2) アムロジピンのベンゼンスルホン酸塩を有効成分とする、心臓病または高血圧治療用の薬剤組成物。

(3) 賦形剤と混合したアムロジピンのベンゼンスルホン酸塩より成る錠剤である特許請求の範囲第2項記載の組成物。

(4) 賦形剤が、圧縮助剤、錠剤に光沢を与えるための添加物、崩解剤および潤滑剤より成る、特許請求の範囲第3項に記載の組成物。

(5) 賦形剤が、微結晶性セルロース、無水第二磷酸カルシウム、澱粉グリコール酸ナトリウムお

よびステアリン酸マグネシウムより成る、特許請求の範囲第4項に記載の組成物。

(6) 賦形剤と混合したアムロジピンのベンゼンスルホン酸塩より成るカプセル剤である特許請求の範囲第2項記載の組成物。

(7) 賦形剤が不活性希釈剤、乾燥崩解剤および潤滑剤より成る、特許請求の範囲第6項に記載の組成物。

(8) 賦形剤が、微結晶性セルロース、乾燥とうもろこし澱粉またはステアリン酸マグネシウムより成る、特許請求の範囲第6項記載の組成物。

(9) 非経口的投与用の、アムロジピンのベンゼンスルホン酸塩を含む無菌水溶液である、特許請求の範囲第2項記載の組成物。

(10) 10ないし40% W/Vのプロピレングリコールを含む特許請求の範囲第9項に記載の組成物。

(11) 約1% W/V塩化ナトリウムを含む特許請求の範囲第9または第10項に記載の組成物。

## 3. [ 発 明 の 詳 細 な 説 明 ]

産業上の利用分野

本発明は、改良したアムロジピン (amlodipine) の製剤用塩およびその薬剤組成物に関する。

#### 従来の技術

化合物アムロジピン〔2-(2-アミノエトキシメチル)-4-(2-クロルフエニル)-1,4-ジヒドロ-6-メチルピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-エチル 5-メチル〕は、抗虚血および抗高血圧剤としての有用性を有する強力な持効性のカルシウム通路 (channel) 遮断薬である。

ヨーロッパ特許出願公開第89167号には、数種の異なるアムロジピンの薬学的に受容できる塩形が記載されている。特に、薬学的に受容できる酸付加塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩または酸性磷酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩およびグルコン酸塩のような、薬学的に受容できる陰イオンを含有する無毒性酸付加塩を形成する酸から形成されるものであると述べられている。これらの塩のうち、マレイン酸塩は、特に好ましい

さらに、本発明は、賦形剤と混合したアムロジピンのベシレート塩より成るカプセル剤処方物を提供する。好ましい処方物は、上記ベシレート塩、不活性希釈剤、乾燥した崩解剤および上記したような潤滑剤を含有する。

本発明はさらに、非経口的投与用の、アムロジピンのベシレート塩の無菌水溶液を提供する。好ましくは、このような溶液は、10ないし40容量%のプロピレングリコールを含有し、好ましくは、溶血を避けるのに十分な、例えば約1%w/vの塩化ナトリウムをも含有する。

本発明はまた、ヒトにおける虚血性心臓病、特に狭心症、または高血圧症を治療するのに使用するためのアムロジピンのベシレート塩をも提供する。

本発明はまた、アムロジピン塩基を、不活性溶媒中のベンゼンスルホン酸またはそのアンモニウム塩の溶液と反応させ、アムロジピンのベシレート塩を回収することによる、アムロジピンのベシレート塩を製造する方法をも提供する。

ものとして記載されている。

#### 発明が解決しようとする問題点

今回予想外のことに、ベンゼンスルホン酸塩 (以下、ベシレート塩と呼ぶ) が、アムロジピンの公知の塩を凌ぐ数多くの利点を有し、さらに、予想外にも、それをアムロジピンの薬剤処方物の製造に特に適するものとする優れた処方特性の独特の組み合わせを有することがわかった。

従つて、本発明に従えば、アムロジピンのベシレート塩が提供される。

別の観点においては、本発明は、アムロジピンのベシレート塩ならびに薬学的に受容できる希釈剤またはキャリアーの薬剤組成物を提供する。

本発明はさらに、賦形剤と混合したアムロジピンのベシレート塩より成る錠剤処方物を提供する。好ましい処方物は、上記ベシレート塩、微結晶性セルロースのような圧縮助剤、無水第二磷酸カルシウムのような錠剤に光沢を与えるための添加物、澱粉グリコール酸ナトリウムような崩解剤およびステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤を含む。

好ましい不活性溶媒は、工業用メタノールで変性したアルコールである。

#### 問題を解決するための手段

アムロジピンは遊離塩基として有効であるけれども、実際には、これは、薬学的に受容できる酸との塩の形で投与するのが最もよい。この目的に適するためには、この薬学的に受容できる塩は、次の4つの生理化学的判定基準：(1)良好な溶解性；(2)良好な安定性；(3)非吸湿性；(4)錠剤処方のための加工性；などを満足しなくてはならない。

上に略述した塩の多くはこれらの判定基準のいくつかを満足するけれども、どれも、それらをすべて満足はせず、好ましいマレイン酸塩でさえ、優れた溶解性を示すけれども数週間後には溶液中で分解する傾向がある。したがって、本発明者らは一連のアムロジピンの薬学的に受容できる塩類を製造し、次の判定基準を用いて評価した：

1. 一般に、良好な生物学的利用能のためには、良好な水溶性が必要であることは、当技術分野では公知である。注射液を処方するにはさらに高い

溶解度が必要とされるけれども、通常はpH 1-7.5で $1\text{ mg ml}^{-1}$ より大きい溶解度が求められる。さらに、血液のpH (7.4)に近いpHを有する溶液を与える塩は、それらが容易に生体に適合することができ、しかもその溶解度を変えることなく簡単に必要なpH領域に緩衝化されることができ、好ましい。

下記の比較データからわかるように、アムロジピンのベシレート塩は他の塩に比べて良好な溶解度特性を示す。

表 1

塩	溶解度 $\text{mg ml}^{-1}$	飽和時のpH
ベンゼンスルホン酸塩(ベシレート)	4.6	6.6
トルエンスルホン酸塩(トシレート)	0.9	5.9
メタンスルホン酸塩(メシレート)	25	3.1
こはく酸塩	4.4	4.9
サリチル酸塩	1.0	7.0
マレイン酸塩	4.5	4.8
酢酸塩	50	6.6
塩酸塩	50	3.5

な塩であり、塩酸塩が最も安定性の小さい塩である。

塩	安定性
ベシレート	最も安定 ↓ 不安定
メシレート	
トシレート	
こはく酸塩	
サリチル酸塩	
マレイン酸塩	
酢酸塩	
塩酸塩	

3. 安定な処方物を与えるためには、非吸湿性であることが望ましい。薬剤含量の高い固体状態では、吸収された水分の皮膜は加水分解および化学分解のための促進因子として作用することがありうる。普通不安定性の原因となる自由水分に寄与するのは、薬剤またはその塩の吸湿性である。

マレイン酸塩、トシレート塩およびベシレート塩のみは、37℃で24時間、相対湿度75%に暴露されたとき、水分を全く吸収しない。30℃で3日間、

2. 固体状態における良好な安定性は、錠剤およびカプセル剤に対して非常に重要であり、一方溶液における良好な安定性は水性注射液について要求される。

化学的安定性について選別するために、各々の塩を粉末ビヒクル中に配合し、錠剤またはカプセル剤の形にした。錠剤の場合にはビヒクルは、無水第二磷酸カルシウムと50:50で組み合わせた微結晶性セルロースより成っていた。カプセル剤の場合は、ビヒクルは、マニトールと乾燥とうもろこし澱粉との4:1組み合わせ物より成っていた。次に、これらを50および75℃で密封バイアル中で3週間までの間貯蔵した。薬剤およびすべての分解生成物を、メタノール:クロロホルム(50:50)で抽出し、種々の溶媒系を用いてシリカ薄層クロマトグラフィー(tlc)板上で分離した。

その結果を比較し、各塩を生成された分解生成物の数および量に従って並べた。

結果を比較することにより、次の順番が明らかにしたが、これによればベシレートが最も安定

相対湿度95%に暴露されたときでさえ、ベシレート塩およびマレイン酸塩の両者は、無水のままであるが、一方トシレート塩は二水和塩を形成した。このためベシレート塩は非吸湿性であると考えることができ、従って、内因性の化学分解の危険を最小にしながら安定な処方物を与える。

4. 考慮されるべき受容できる塩の最後の特性は、加工性、すなわち圧縮性そしてまた錠剤成形機に粘着あるいは付着しない特性である。

高用量処方物については、外観の優れた錠剤を作るために、良好な圧縮性が非常に重要である。比較的低い用量の錠剤については、良好な圧縮性に対する必要性は、圧縮助剤と呼ばれる適当な希釈賦形剤の使用によりある程度除くことができる。微結晶性セルロースは、普通使用される圧縮助剤である。しかしながら、錠剤成形機のパンチへの薬剤の付着は少しでも避けねばならない。薬剤がパンチ表面上に蓄積するときは、これが錠剤表面を穴のあいた状態にし、そのため受容できない原因となる。このような薬剤の粘着はまた、機械か

ら錠剤を除去するの高い突出力という結果になる。実際には、錠式-練剤化、賦形剤の注意深い選択および高水準の付着防止剤、例えばステアリン酸マグネシウムの使用によつて、粘着を減少させることが可能である。しかしながら、良好な付着防止特性をもつ塩の選択が、これらの問題を最小にする。

アムロジピンの種々の塩の粘着性を比較するために、通常の錠剤成形機を用いて次の方法を実施した：硫酸カルシウム二水和物、微結晶性セルロースおよびアムロジピンベシレートを含む錠剤50錠を作り（47.5：47.5：5）、次にこの錠剤パンチに粘着している物質をメタノールを用いて抽出し、その量を分光計で測定した。次に、この方法を、100，150，200，250および300錠の生産に対してくり返した。各々の生産後に、錠剤パンチに粘着している物質の量を、メタノールで抽出後に測定した。各々の値をプロットして、得られる線の勾配から平均値を計算する。

次に、この同じ方法を、アムロジピンの塩の各

錠剤中の使用のためには不適當である。

このように、アムロジピンのベシレート塩は、それをアムロジピンの薬剤処方物の製造に目立つて通ずるものとする、良好な溶解性、良好な安定性、非吸湿性および良好な加工性の独特の組み合わせを示す。

#### 実施例

本発明がさらに容易に理解されるように、ここで次の実施例に言及する。

#### 実施例 1

##### アムロジピンのベシレート塩の製造

アムロジピン塩基（65.6 g，0.161モル）を工業用メタノール変性アルコール（326.4 ml）中でスラリー化させて、5℃に冷却した。ペンゼンスルホン酸（26.2 g，0.168モル）を、5℃で工業用メタノール変性アルコール（65.6 ml）に溶解させて、上記塩基のスラリーに加えた。次に、こうして得られるスラリーを造粒させ、濾過し、工業用メタノール変性アルコール（65.6 ml）の2倍量で洗浄した。湿っている固体を5℃で1時間、工業用メ

タノール変性アルコール（327.6 ml）中でスラリー化させ、濾過し、工業用メタノール変性アルコール（65.6 ml）の2倍量で洗浄し、55℃で24時間真空乾燥させた。下記の分析値のものが76.5 g（83.8%）の収量で得られた。

表 2		
塩	粘 着 性	
	$\mu\text{g}$ アムロジピン $\text{cm}^{-2}$ マレイン酸塩との比較錠	
メシレート	1.16	58%
ベシレート	1.17	59
トシレート	1.95	98
マレイン酸塩	1.98	100
遊離塩基	2.02	102
こはく酸塩	2.39	121
塩酸塩	2.51	127
サリチル酸塩	2.85	144

明らかに、ベシレートは、マレイン酸塩にまさる付着防止特性を有する。メシレートもまた、良好な加工性を示すけれども、メシレートは無水物として単離される傾向があり、これは一水和物へと平衡化し、製造後に変化し易い組成に導くため、

融点 201.0℃

分析値%	C	H	N
計算値	55.07	5.51	4.94
実測値	54.91	5.46	4.93

#### 実施例 2

##### アムロジピンのベシレート塩を含む錠剤の処方

アムロジピンベシレートを、澱粉グリコール酸ナトリウムおよび無水第二磷酸カルシウムと5分間混合した。次に、この混合物を篩にかけ、再混合して再び篩にかけた後、微結晶性セルロースと混合した。この結果得られる混合物を、次に再び篩にかけて、さらに10分間混合した。最後にステアリン酸マグネシウムを加えて、この混合物全体を5分間混合した。次いでこの配合物を、通常の

錠剤成形機を用いて圧着して錠剤にした。

この方法を、表3に示したような、異なる濃度のアムロジピンベシレート塩を含有する錠剤を作るのに使用した。

表3：錠剤組成物

ベシレート塩 (mg)	微結晶性セルロース (mg)	無水塩二酸 カルシウム (mg)	澱粉グリコール ナトリウム (mg)	ステアリン酸 マグネシウム (mg)
1.736	63.514	31.750	2.00	1.00
3.472	62.028	31.500	2.00	1.00
6.944	124.056	63.000	4.00	2.00
13.889	248.111	126.000	8.00	4.00

### 実施例3

#### アムロジピンのベシレート塩を含有するカプセル剤の処方

微結晶性セルロースおよび乾燥とうもろこし澱粉を予備混合した。次にアムロジピンのベシレート塩を多少のこの予備混合物と混合した後、篩にかけた。次に、予備混合物の残りを加えて、10分間混合した。これを次に再び篩にかけて、さらに5分間混合した。

この方法を用いて、表4に示したような異なる濃度のアムロジピンベシレート塩を含有する混合物を作つた後、これらの混合物を適当な大きさのカプセル内に充てんした。

### 実施例4

#### アムロジピンのベシレート塩の無菌水溶液の処方

塩化ナトリウムを注射用の水に溶解させ、プロピレングリコールをこの溶液と混合した。アムロジピンのベシレート塩を加え、これが溶解したとき、さらに注射用の水を加えて、所望の濃度のア

ムロジピン(1mg/ml)が得られるように容量を調整した。次に、微細フィルターを通してこの溶液を濾過して、非経口的、例えば静脈内、投与に使用するための適当な無菌容器、例えばアンプル、内に充てんした。

この方法を使用して、表5に示した処方物を製造した。

表5：無菌水溶液

	(1)	(2)
アムロジピンのベシレート塩	1389g	1389g
塩化ナトリウム	9000g	9000g
プロピレングリコール	200000g	400000g
注射用水	1リットルにする量	1リットルにする量

表 4 : カプセル組成物

ベシレート塩 (mg)	微結晶性セルロース (mg)	乾燥とうもろ こし粉 (mg)	ステアリン酸 マグネシウム (mg)	全カプセル剤重量 (mg)
1736	38014	1000	0250	50
3472	76028	2000	0500	100
6944	72556	2000	0500	100
13889	145111	4000	100	200

## 実施例 5

## アムロジピンのベシレート塩の別製法

ベンゼンスルホン酸アンモニウム (0.943 g) を工業用メタノール変性アルコール (10 ml) 中のアムロジピン塩基 (2 g) のスラリーに加え、こうして得られる溶液を10分間、還流温度に加熱した。この反応混合物を冷却して、5℃で1時間造粒させた。このアムロジピンベンゼンスルホン酸塩を蒸留し、工業用メタノール変性アルコール (2 × 2 ml) で洗浄し、真空乾燥させた。

収量 1.9 g (理論量の70%)

融点: 201.0℃

## 分析値%

実測値: C, 54.98; H, 5.46; N, 4.90

計算値: C, 55.07; H, 5.51; N, 4.95

代理人 弁理士 湯 沢 恭 三



(外5名)